

¿Hemos asumido la suplementación periconcepcional con yodo y folatos como parte de nuestra “rutina” clínica?

Have we made periconceptual supplementation with iodine and folate as part of our “routine” clinic activity?

Antonio Carballo García¹, Jesús Joaquín Hijona Elósegui¹, Vito Mario Fernández Bullejos²

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

² Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

Resumen

Introducción: La prevención primaria es el objetivo ideal de cualquier campaña sanitaria, máxime si evitar la aparición de determinadas patologías implica la puesta en marcha de sencillas campañas de complementación dietética, como es el caso en la mujer que quiere concebir de la prevención de los defectos del tubo neural con folatos y la erradicación del retraso mental neonatal asociado a la hipotiroxinemia materna por déficit de yodo con la suplementación de dicho oligoelemento.

Material y Métodos: El objetivo de la investigación fue evaluar a las embarazadas que fueron atendidas en nuestro centro durante un año por su embarazo, para ello realizamos un análisis descriptivo transversal.

Resultados: El 12,1% de las mujeres seguían el tratamiento preconcepcional. El 18,9% consumían folatos exclusivamente y menos del 1% yodo únicamente. El 68,2% no tomaban ninguno.

Conclusiones: Existe un deficiente tratamiento profiláctico periconcepcional con yodo y folatos en la población embarazada de nuestro medio.

Abstract

Introduction: Primary prevention is the ideal target of any health campaign, especially if you avoid the onset of certain diseases involves the implementation of simple dietary supplementation campaigns, such as the woman who wants to conceive of preventing tube defects folate and neural eradication of mental retardation associated neonatal maternal hypothyroxinemia iodine deficiency with supplementation of this trace element.

Material and Methods: The objective of the research was to assess pregnant women who were treated at our center for a year for her pregnancy, for it carried out a cross-sectional descriptive analysis.

Results: 12.1% of women were still preconceptional treatment. The folate consumed only 18.9% and less than 1% iodine only. 68.2% were not taking any.

Conclusions: There is a poor periconceptual prophylaxis with iodine and folate in the pregnant population in our area.

Palabras clave: Embarazo, suplementación prenatal, suplementación preconcepcional, suplementos de yodo, suplementos de folato.

Keywords: Pregnancy, prenatal supplementation, periconceptual supplementation, iodine supplements, folate supplements.

INTRODUCCIÓN

Los cuidados preventivos en términos de salud cobran una importancia capital en los planes sanitarios de los países desarrollados. La prevención primaria es el objetivo ideal de cualquier campaña sanitaria, máxime si evitar la aparición de determinadas patologías implica la puesta en marcha de sencillas campañas de complementación dietética, con costes asumibles y en una población diana motivada para cumplir las recomendaciones establecidas. Estas circunstancias se dan de forma clara en las mujeres que quieren concebir, siendo claros ejemplo de lo anteriormente expuesto la prevención de los defectos del tubo neural con folatos

y la erradicación del retraso mental neonatal asociado a la hipotiroxinemia materna por déficit de yodo con la suplementación de dicho oligoelemento a la embarazada.

En el presente trabajo pretendemos establecer el grado de cumplimiento para las recomendaciones de suplementación preconcepcional con yodo y folatos entre la población gestante de nuestro medio.

Uso periconcepcional de suplementos de folatos:

Se conoce como defectos congénitos del tubo neural (DTN) al grupo de malformaciones prenatales cuya etiología radica en

distorsiones relacionadas con el proceso de cierre del tubo neural, fenómeno que se completa hacia el día 25 post-concepción (1,2). Comprende esencialmente tres entidades: anencefalia, encefalocele y espina bífida.

La anencefalia y el encefalocele asientan en el cerebro y son incompatibles con la vida. La espina bífida, una de las malformaciones mayores más comunes en la especie humana, se localiza en la columna vertebral y al contrario que las dos anteriores, es compatible con la misma, lo que la convierte en una fuente importante de padecimiento y costes socio-sanitarios (3).

Existe una íntima relación entre los niveles maternos de folatos y la presentación (4) (y recurrencia) (5) de defectos del tubo neural, si bien el mecanismo último que justifica esta asociación no está aún firmemente establecido.

En el momento actual existen probada y sólida evidencia científica de que la utilización de los folatos durante el periodo preconcepcional y en los primeros meses del embarazo no sólo puede disminuir el riesgo de aparición de recién nacidos con defectos del tubo neural (6), tanto en su recurrencia como ocurrencia, sino que también ejerce un importante efecto preventivo sobre otras malformaciones tales como: defectos conotruncales y del tabique ventricular cardiaco, defectos de línea media diferentes a los DTN, malformaciones urinarias, hidranencefalia y labio leporino (6). Por este motivo es importante realizar un esfuerzo por incrementar la ingesta diaria dietética de folatos, así como la toma periconcepcional de suplementos de ácido fólico, desarrollando simultáneamente programas de información a la población sobre este particular.

Con respecto a la vitamina B12, sustancia habitualmente asociada a los folatos en las formulaciones comercializadas en nuestro país, existen comunicaciones sobre un efecto protector sobre la aparición de defectos congénitos (7); ello ha llevado a que algunos autores recomienden también su suplementación en la etapa periconcepcional, pero no existe consenso al respecto en el momento actual (8,9).

Uso periconcepcional de suplementos de yodo

El yodo es un nutriente esencial para la salud y el desarrollo de la especie humana. Es imprescindible para la síntesis de tiroxina (la hormona encargada de modular la actividad metabólica de la mayor parte de las células del organismo). Dicha hormona juega además un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de todos los órganos, especialmente del cerebro (10).

Las necesidades maternas de yodo se ven incrementadas durante el embarazo como consecuencia de los cambios metabólicos y fisiológicos de la madre, además de las necesidades inducidas por la actividad del tiroides fetal, que comienza a concentrar yodo (11) desde la semana 10-12.

La mujer embarazada presenta una depuración renal de yodo doble a la existente previamente al embarazo, como consecuencia de su mayor índice de filtración glomerular. Otro mecanismo de depleción materna de yodo viene dado por el paso de parte de los depósitos maternos de yodo hacia la unidad fetoplacentaria. Por todo lo anterior, el embarazo debe ser considerado un importante factor de riesgo para el desarrollo de estados deficitarios en yodo (12).

Si una mujer embarazada ingiere menos yodo del necesario puede presentar una hipotiroxinemia que repercute negativa e irreversiblemente sobre el cerebro en desarrollo de su hijo. Igual ocurre en aquellas madres deficitarias en yodo que están lactando.

Así pues, la repercusión sobre el desarrollo cerebral fetal y neonatal es la consecuencia más importante y grave del déficit nutricional de yodo, y es la causa de que su erradicación se haya convertido en una prioridad mundial en salud pública (13) en tanto que es considerada la causa principal del retraso mental potencialmente prevenible en la niñez (14). Además, la hipotiroxinemia materna secundaria a la yododeficiencia puede afectar también al desarrollo de otros órganos y ser responsable de retrasos de crecimiento intrauterino, hipoacusia permanente y defectos congénitos varios, que gravan la morbimortalidad perinatal e infantil (15). Por otra parte, se han descrito peores resultados reproduc-

tivos en aquellas pacientes cuya ingesta es deficitaria en yodo (15,16).

Hasta el momento, todos los estudios realizados tanto en España como en el resto de Europa sobre yododeficiencia y embarazo muestran que la mayoría de las embarazadas presentan yododeficiencia con hipotiroxinemia secundaria, y por lo tanto riesgo para la integridad cerebral de su descendencia (17). Por ello, resulta urgente la puesta en marcha de medidas poblacionales que permitan paliar esta deficiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis descriptivo transversal de un grupo de embarazadas procedentes del Distrito Sanitario Jaén-Alcalá la Real-Martos.

El objetivo de la investigación fue evaluar, al menos, el 5% de las embarazadas que fueron atendidas en nuestro centro durante un año por su embarazo, fuera cual fuera la evolución de éste.

Se consideró que cumplían los criterios de inclusión aquellas mujeres que, una vez informadas del propósito del estudio, aceptaron participar voluntariamente en el mismo y que se caracterizaban por haber sido atendidas en nuestro servicio por su embarazo, sin tener en consideración la forma en que éste finalizara: aborto espontáneo o voluntario, tratamiento de proceso molar o ectópico, o parto. En la muestra estudiada se incluyó una proporción representativa y proporcional de los casos de aborto (espontáneo y voluntario), parto, embarazo ectópico y gestación molar de acuerdo a las estadísticas recogidas en nuestra unidad en 2011.

Como criterios de exclusión se establecieron:

- Aquellos casos de mujeres adscritas a un Distrito Sanitario distinto al que atiende nuestro Servicio y Centro.

- Embarazadas cuya participación en el estudio resultó incompleta, por no disponerse de los datos acerca de todas las variables observadas.

- Pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida con transferencia embrionaria en las que no se confirmó por determinación hormonal o ecografía la implantación del cigoto.

Las variables estudiadas en cada una de las participantes fueron:

- Edad materna.

- Nivel de estudios.

- Antecedentes reproductivos: número de embarazos previos y modo en el cual evolucionaron: parto, aborto espontáneo, interrupción voluntaria de embarazo, gestación ectópica o gestación molar.

- Planificación del embarazo objeto de estudio, entendiendo como tal el deseo de descendencia de la pareja.

- Suplementación preconcepcional con preparados farmacológicos de folatos.

- Suplementación preconcepcional con preparados farmacológicos de yodo.

- Suplementación prenatal postconcepcional con preparados farmacológicos de folatos.

- Suplementación prenatal postconcepcional con preparados farmacológicos de yodo.

- Prescriptor de los suplementos: obstetra, médico de familia, farmacéutico, matrn o automedicación.

- Edad gestacional del embarazo objeto de estudio. Fue determinada por cronología y corregida por la biometría calculada en la primera ecografía realizada en el embarazo estudiado, cuando existía.

Todas estas variables fueron recogidas en el momento de la primera consulta a nuestro Servicio, por el motivo que fuera, en el contexto del control programado o urgente de la gestación estudiada. Mediante interrogatorio directo de las pacientes y revisión de sus historias clínicas para verificar la adecuación de sus respuestas en lo que a su edad, cronología gestacional, antecedentes reproductivos

y prescripción de suplementos preconceptionales y prenatales postconceptionales de yodo y folatos se refiere.

Tras la recogida y depuración de los datos se aplicaron las técnicas estadísticas apropiadas en cada caso por parte de un especialista en la materia desvinculado del grupo de trabajo. El procesamiento de los datos fue realizado con el paquete estadístico SPSS 15.0 y dadas las características inherentes al diseño, esencialmente estuvo orientado al análisis de los estadísticos descriptivos de las variables estudiadas.

RESULTADOS

Los resultados que siguen fueron obtenidos a partir del estudio de 132 embarazadas, que aceptaron participar en la investigación una vez propuesta su colaboración en función de los criterios de selección previamente establecidos. Dicha muestra representa aproximadamente el 5% del total de embarazos ocurridos en 2012 y fue seleccionada aleatoriamente desde la población candidata a estudio de acuerdo a las indicaciones del metodólogo. No se produjo ninguna pérdida de pacientes candidatas a participar, siendo la tasa de aceptación del estudio por parte de éstas elevada: se produjeron 9 renuncias de un total de 141 propuestas (6,38 %).

El análisis de la serie encontró que casi dos terceras partes de los embarazos que acabaron en aborto espontáneo fueron planificados por la pareja (figura 1):

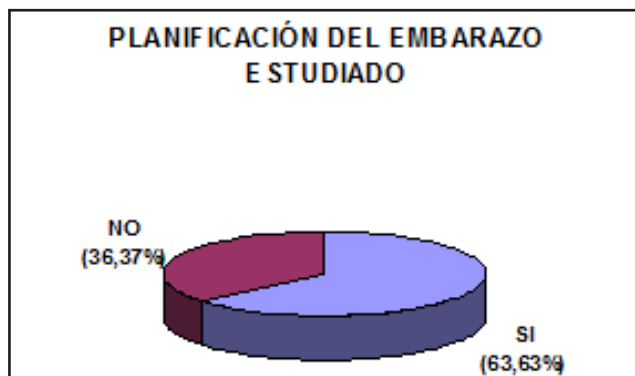


Figura 1. Esta figura muestra el porcentaje de pacientes que planificaron el embarazo

Sin embargo, a pesar de este alto porcentaje de parejas que habían planificado su embarazo, sólo el 12,1% de las mujeres seguían tratamiento preconceptional con yodo y folatos en el momento de quedar embarazadas, como actualmente recomiendan las diversas sociedades científicas. El 18,9% consumían folatos exclusivamente y menos del 1% yodo únicamente. El 68,2% no tomaban ninguno de los suplementos recomendados (figura 2):

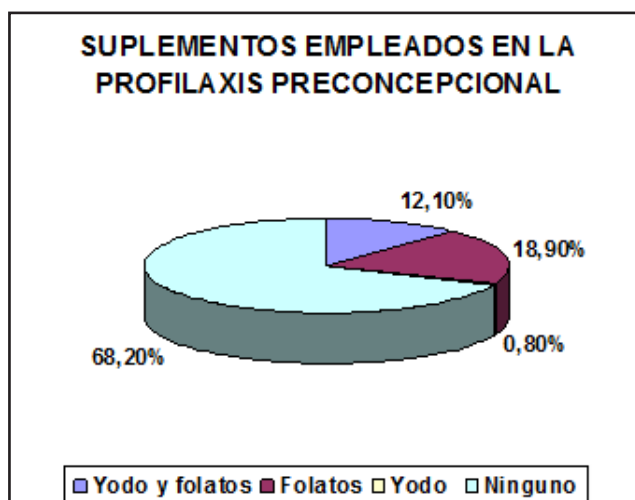


Figura 2

En relación con la atención prenatal recibida por estas pacientes en lo relativo a la quimioprofilaxis con yodo y folatos, queda resumida en la figura 3:

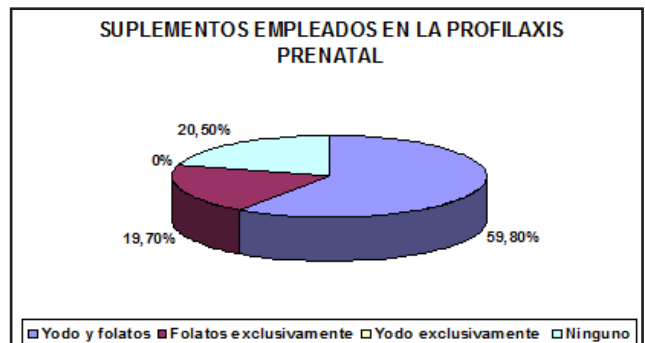


Figura 3. En esta figura se observa que suplementos y que % utilizaron en la profilaxis prenatal

De este modo, la atención prenatal supuso un incremento importante en las tasas de quimioprofilaxis con yodo y folatos, tal y como podemos apreciar en la siguiente ilustración (figura 4):

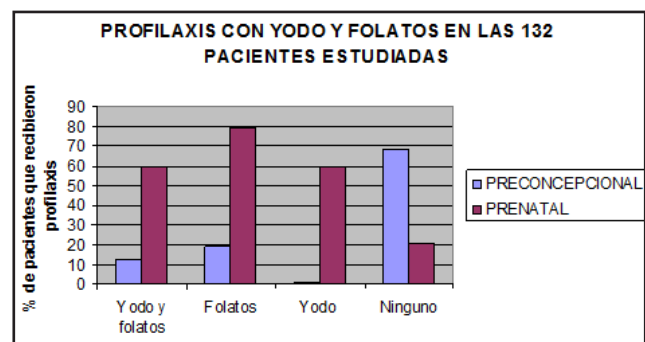


Figura 4. En esta figura se compara la profilaxis preconceptional y la prenatal

DISCUSIÓN

La asistencia preconceptional de la mujer que está intentando quedar embarazada está orientada hacia la promoción de la salud, la evaluación del riesgo reproductivo y la puesta en marcha de las acciones en función de los riesgos y enfermedades descubiertos. Junto a su preocupación por los problemas médicos y psicosociales, incorpora un mayor interés en los esfuerzos preventivos.

La identificación de una mujer con cualquier enfermedad crónica o con hábitos perjudiciales para su salud cuando planifica un embarazo permite, además del tratamiento de la enfermedad, utilizar acciones educativas para modificar sus comportamientos y ofrecer a la mujer información adecuada y suficiente para que tome decisiones en relación con su futuro embarazo. En raras ocasiones esta información hará que la recomendación esencial sea evitar el embarazo.

Además, la asistencia preconceptional es una ocasión ideal para educar a la mujer sobre las ventajas de la planificación de sus embarazos, y sobre la importancia de la asistencia prenatal precoz, de su contenido y de su frecuencia. En este momento la mujer y su familia son particularmente receptivas a las acciones educativas sobre su estilo de vida, y están especialmente motivadas para modificar sus hábitos.

Como muchos embarazos no son planificados, los profesionales sanitarios que proporcionan asistencia médica a la mujer durante los años reproductivos deben considerar la posibilidad de una gestación y aconsejar a la mujer sobre aquellos comportamientos o hábitos que pueden poner en riesgo a la madre y al feto.

En cualquier caso, tanto las mujeres como los médicos deben ser conscientes de las limitaciones del conocimiento. Aunque la mayoría de los embarazos finalizan con el nacimiento de un niño sano, incluso en condiciones ideales existen abortos espontáneos, defectos congénitos y complicaciones feto-neonatales y maternas, que no pueden ser evitadas. Debemos ser conscientes de que la consulta preconcepcional no garantiza un buen resultado del embarazo, y nunca debe ser ofrecida en este sentido.

Dentro de la asistencia preconcepcional, una de las medidas profilácticas con mayor interés clínico materno-fetal es la suplementación con preparados farmacológicos (o suplementos nutricionales) que contengan folatos y yodo. La amplia evidencia disponible actualmente en torno a su utilidad hace que este particular merezca un capítulo propio.

El Ministerio de Sanidad y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia recomiendan que toda mujer que esté intentando quedar gestante ingiera una dosis total diaria de ácido fólico de 0,4 mg. Para aquellas mujeres con antecedente de un hijo anterior afecto por defectos del tubo neural se aconseja una dosis de 4 mg/día. Esta recomendación también es aplicable a embarazadas con familiares de hasta tercer grado afectados por defectos del tubo neural, epilépticas en tratamiento con ácido valproico o carbamacepina y mujeres que han tomado antagonistas del ácido fólico en los últimos meses (3).

Con independencia de lo anterior, se considera conveniente recomendar, en general a todas las embarazadas, la ingesta de alimentos que aporten ácido fólico (6).

El ácido fólico es la forma sintética de los folatos, una de las vitaminas del grupo B. Es altamente biodisponible, estable al calor y no se encuentra presente en la naturaleza. Para poder funcionar como coenzima en los procesos de crecimiento y multiplicación celular donde está involucrado, debe ser convertido *in vivo* en las formas naturales (dihidro y tetrahidro) (18).

La toma de fólico debe comenzar al menos un mes antes de la concepción y deberá ser diaria e ininterrumpida, puesto que el organismo no es capaz de almacenarlo. Por otra parte, el ácido fólico es una vitamina hidrosoluble que no presenta ningún efecto tóxico para la mujer que lo ingiere. Además, la posibilidad de enmascarar una anemia perniciosa resulta altamente improbable con las dosis recomendadas (19).

Un aspecto a tener en cuenta respecto de esta terapia preventiva para los defectos del tubo neural es que el ácido fólico y el levofolinato no aportan ninguna ventaja clínica ni farmacológica frente al ácido fólico. Por lo tanto, y en ausencia de alteraciones del metabolismo de los folatos que así lo aconsejen, no existe ninguna justificación para emplearlos, particularmente cuando su precio es superior al del ácido fólico sintético (19).

En lo que respecta a la suplementación con yodo para evitar su deficiencia, la mejor estrategia en la población general es el consumo habitual de sal yodada, tal como recomienda la Organización Mundial de la Salud, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia y el Consejo Internacional para el Control de los Trastornos por Deficit de Yodo (ICCIDD) (20). En la mujer embarazada y lactante las necesidades diarias de yodo aumentan hasta 250 microgramos (μg), dosis que no pueden ser garantizadas suficientemente con el consumo de alimentos enriquecidos, por lo que es necesario utilizar un suplemento en forma de yoduro potásico de al menos 200 μg /día. Este suplemento de yodo debería iniciarse antes del inicio del embarazo, o lo más precozmente posible, y mantenerlo hasta el final de la lactancia (20).

Los datos obtenidos del análisis de nuestra serie ponen de manifiesto un deficiente tratamiento profiláctico preconcepcional con yodo y folatos en la población de nuestro medio. Éste déficit, especialmente evidente para el caso del yodo, resulta también marcado para el caso de los folatos, si bien los porcentajes de quimioprofilaxis alcanzados para éstos resultan muy superiores a los comunicados por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (21), que en 2006 cifraba en un 4,5% la tasa de embarazadas españolas que seguían las recomendaciones relativas a la prevención preconcepcional de defectos congénitos con folatos.

Existen datos referentes a diversas poblaciones de embarazadas españolas que han encontrado una tendencia mantenida a lo largo de la gestación respecto de la insuficiente ingesta de folatos (22,23). En cualquier caso, el hecho de que los porcentajes de cumplimiento profiláctico preconcepcional en nuestro medio sean superiores a los comunicados en promedio para la población nacional, no debe ser considerado un éxito absoluto, habida cuenta de las altas tasas de inobservancia en la profilaxis, que se acercan al 90%.

En lo que respecta a la quimioprofilaxis prenatal con yodo y folatos, los resultados resultan manifiestamente mejores a los obtenidos en el periodo periconcepcional, si bien resulta preocupante que sólo el 59,80% de las pacientes recibieran una correcta profilaxis prenatal. Estos datos sugieren la existencia de un plan de atención prenatal con resultados probablemente aceptables en términos poblacionales, pero en cualquier caso mejorable, particularmente en lo relativo a la suplementación con yodo.

Esta superioridad de nuestra serie respecto al promedio español probablemente venga condicionado por una serie de factores inherentes a nuestro medio, entre los que destacan:

1.- La existencia de una consulta para el consejo preconcepcional en Atención Primaria, disponible para cualquier pareja que esté intentando gestar.

2.- La creciente conciencia existente entre la clase médica acerca de la importancia que estas medidas tienen en la prevención de complicaciones obstétricas. Con el paso del tiempo y su práctica progresivamente creciente, éste procedimiento profiláctico cobra cada día más arraigo entre los profesionales de la sanidad.

La existencia de diversas guías de práctica clínica y protocolos de asistencia al embarazo que recogen esta recomendación resulta también un factor esencial en la adquisición de esta práctica, orientada a identificar y controlar los riesgos de la gestación antes de que esta ocurra. Probablemente estos elementos justifiquen, al menos en parte, la evidente mejoría en las tasas de cumplimiento en la etapa prenatal, respecto de la preconcepcional. El hecho de que la suplementación con yodo sea una práctica relativamente reciente (2003-2005) probablemente justifique el menor cumplimiento terapéutico. Aun así no podemos disculpar que una década después de que exista recomendación específica al respecto, nuestros resultados no sean muy próximos si no concordantes al 100% con una profilaxis universal tanto preconcepcional como prenatal con yodo y folatos.

3.- La posible existencia de un sesgo de selección en la muestra estudiada. El 60,6 % contaba entre sus antecedentes obstétricos con al menos un embarazo previo. Estas pacientes probablemente ya eran conscientes de la importancia de estas medidas profilácticas por su experiencia en embarazos anteriores y por lo tanto resulta más probable que atendieran a estas recomendaciones con mayor frecuencia y precocidad que la población general.

Nuestro centro es el único hospital público existente en el Distrito Sanitario estudiado. Teniendo en cuenta que no existen centros periféricos en los cuales controlar a las embarazadas y que por tanto todas ellas acuden al hospital para controlar su embarazo, la muestra obtenida puede ser considerada como altamente representativa de la realidad de nuestro medio, teniendo en cuenta que puede existir una fuente de sesgo de selección inevitable (pero previsiblemente limitado), basado en aquellas embarazadas que decidieran no ser controladas de su proceso en la Sanidad Pública.

Un factor a contemplar en el análisis crítico de los datos obtenidos es que el 8,3% de las gestaciones estudiadas fueron obtenidas como consecuencia de un fallo en la anticoncepción empleada. Evidentemente, estas pacientes no seguían una terapia de profilaxis preconcepcional, en tanto que no deseaban quedar embarazadas pero no disculpan, en cualquier caso, los mejores datos de profilaxis prenatal.

Otro aspecto que también debiera ser tenido en cuenta en la interpretación de los datos obtenidos es el posible sesgo que introduce el tiempo de observación. Como antes se refirió, par-

te de los embarazos se detuvieron precozmente en los casos de aborto, gestación ectópica y embarazo molar. Ello podría suponer la obtención de una tasa de quimioprofilaxis prenatal menor de la real, por cuanto que muy probablemente, muchas de estas embarazadas sin tratamiento lo habrían recibido si su embarazo hubiera cursado con normalidad y se hubiera extendido en el tiempo.

Ciertos factores sociodemográficos podrían condicionar, al menos parcialmente, los resultados obtenidos. Casi la mitad de las embarazadas tenían un bajo nivel de estudios (el 25,8% de ellas tenían estudios superiores, pero casi el 45% tenían un nivel de formación académica que no superaba los estudios primarios).

Finalmente, y en lo relativo a la prescripción de tratamiento con yodo y folatos, debemos señalar que el 57,8% de los tratamientos profilácticos prescritos a las abortadoras fueron indicados por su médico de cabecera. El obstetra fue el segundo prescriptor en orden de frecuencia, con un 35% de las indicaciones, seguido por el matrn (5,1%) y el farmacéutico (0,9%). El 1,5% de los preparados consumidos por estas pacientes fueron resultado de la automedicación. La justificación al gran volumen de prescripción de Atención Primaria responde al vigente proceso asistencial para el control de la gestación en nuestra área sanitaria, que contempla al médico de cabecera y matrn de área como los principales responsables del control médico del embarazo.

Nuestros resultados deben suponer, por tanto, una llamada de atención a los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado profiláctico de la embarazada. Una década después de que la evidencia científica permitiera un firme posicionamiento en favor a la profilaxis universal periconcepcional con yodo y folatos a la mujer embarazada, nuestra actuación al respecto sigue siendo abiertamente insuficiente. Urge un cambio de actitud sobre este particular, en tanto que las implicaciones clínicas de la inobservancia de dicha recomendación lleva apareada a una importante morbilidad embrio/feto/neonatal, potencialmente prevenible.

CONCLUSIONES

Nuestros datos ponen de manifiesto un deficiente tratamiento profiláctico periconcepcional con yodo y folatos en la población embarazada de nuestro medio. Es prioritario establecer acciones urgentes para mejorar estos resultados, concienciando a la población (y también a los profesionales sanitarios involucrados en el cuidado de la mujer) sobre la importancia de instaurar medidas preventivas cuando existe la intención de conseguir un embarazo.

Dado que muchos embarazos no son planeados, los profesionales sanitarios deben de considerar siempre la posibilidad de una gestación no planificada y aconsejar a la mujer sobre aquellos comportamientos o hábitos que pueden poner en riesgo a la madre y al feto. Y sobre aquellas medidas que podrían actuar como elementos promotores de salud.

REFERENCIAS

1. Nieuwstein R, Hartwig N, Vermij-Keers C, Valk J. Embryonic development of the mammalian caudal neural tube. *Teratol* 1993;48:21-31.
2. O'Rahilly R, Muller F. Summary of the initial development of the human nervous system. *Teratol* 1999;60:39-41.
3. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. *Int Ter Sist Nac Salud* 2001;25:66-67.
4. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
5. MRC Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-37.
6. Martínez-Frías ML, E. Rodríguez-Pinilla, E. Bermejo y M. Gallo.

Suplementación periconcepcional con folatos y prevención de defectos congénitos. *Prog Diag Prenat* 1997;9:555-63.

7. Kirke PN, Mohillo A, Doly L, Burke H, Weir D, Scout JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Quaterly J Med* 1993;86:703-08.

8. Czeizel A, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-35.

9. Brounwer IA. Folic acid, folate and homocysteine: human intervention studies. *Eur J Obst Gynecol* 2000; 92:183-4.

10. Fisher, DA. Thyroid Hormone Effects on Growth and Development. In Delange F, Fisher DA, Malvaux P editors. *Pediatric Thyroidology* 1 ed. Basel: Karger;1985.p.75-89.

11. Seely BL, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R editors. *Maternal-Fetal Medicine*. 4 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999. p. 996-1014.

12. Ortega González C. La depuración del yodo durante el Embarazo. *Rev Endocr Nutr* 2005;13:37-41.

13. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Consequences of Iodine Deficiency for Brain Development. En Gabriella Morreale de Escobar, Jan J.M. de Vijlder, Sigrid Butz and Ulrike Hostalek editors. *The Thyroid and Brain*. 1 ed. Stuttgart: Schattauer;2003.p.33-56.

14. WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessment of iodine deficiency disorders and the control programme report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation.1993:14-23.

15. Hetzel BS. Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; 2:1126-1129.

16. Beaufriere B, Bresson JL, Briend A, Ghisolfi J, Goulet O, Navarro J, et al. Iodine nutrition in the infant. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. *Arch Ped* 2000;7:66-74.

17. Dominguez I, Reviriego S, Rojo-Martinez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Déficit de yodo y función tiroidea en una población de mujeres embarazadas sanas. *Med Clin (Barc)* 2004;122:449-453.

18. Scott JM, Weir Dj. Folate/vitamin B12 interrelationships. *Essays in Biochemistry* 1994;28:63-72.

19. Real M, González CM, Sanz JA. Uso de folatos en la gestación. *Boletín de Información Farmacoterapéutica. Servicio Murciano de Salud* 2002;1:1-3.

20. World Health Organization: Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. 2 ed. Geneve, Switzerland: Department of Nutrition, World Health Organization; 2001:1-107.

21. Ación P. Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 1993;8:122-6.

22. Irlas Rocamora JA, Iglesias Bravo EM, Avilés Mejías S, Bernal López E,P. de Valle Galindo B, Moriones López L, et al. Valor nutricional de la dieta en embarazadas sanas. Resultados de una encuesta dietética en gestantes. *Nutr Hosp* 2003;18: 248-252.

23. Arijia V, Cuco G, Vila J, Iranzo R, Fernandez-Ballart J. Food consumption, dietary habits and nutritional status of the population of Reus: follow-up from preconception throughout pregnancy and after birth. *Med Clin (Barc)* 2004;123:5-11. 23.